

学校编码: 10384
学号: 24020051302547

分类号 _____ 密级 _____
UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

基于 NMR 的代谢组学应用于糖尿病特征
代谢物及降糖药物毒性的分析

Analysis of Diabetic Characteristic Metabolites and
Hypoglycemic Drug Toxicity Using NMR-based Metabonomics

戴 晓 侠

指导教师姓名: 陈 忠 教 授
专 业 名 称: 生物医学工程
论文提交日期: 2008 年 5 月
论文答辩时间: 2008 年 月
学位授予日期: 2008 年 月

答辩委员会主席: _____
评 阅 人: _____

2008 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1. 保密（ ），在 年解密后适用本授权书。

2. 不保密（ ）。

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

厦门大学博硕士论文摘要库

目 录

中文摘要	i
英文摘要	iii
第一章 前言	1
1.1 糖尿病概述	1
1.2 基于 NMR 代谢组学	2
1.3 基于 NMR 代谢组学的研究方法	4
1.4 本文的主要内容	6
参考文献	8
第二章 糖尿病动物模型中特征代谢物的寻找	11
2.1 材料与方法	11
2.1.1 动物实验	11
2.1.2 NMR 实验	11
2.1.3 数据处理	12
2.2 结果分析与讨论	12
2.2.1 ^1H NMR 谱图分析	12
2.2.2 尿液 NMR 谱的 PCA 分析	13
2.3 本章小结	16
参考文献	17
第三章 正常/糖尿病人体液的代谢组学分析	19
3.1 正常人尿液的代谢差异分析	19
3.1.1 材料和方法	19
3.1.2 结果分析与讨论	20
3.2 糖尿病患者血液/尿液的特征代谢物分析	24
3.2.1 材料与方法	24
3.2.2 实验结果	26

3.2.3 讨论	30
3.3 本章小结	31
参考文献	32
第四章 钒化合物的降糖作用和毒性的初步分析	35
4.1 钒与糖尿病	35
4.1.1 钒的理化性质	35
4.1.2 钒的生物学性质	35
4.1.3 钒在体内的代谢与吸收	36
4.1.4 钒的抗糖尿病作用	37
4.1.5 钒化合物的毒性	40
4.2 钒化合物的降糖作用	40
4.2.1 材料与方法	41
4.2.2 结果分析与讨论	42
4.3 硫酸氧钒毒性的代谢组学分析	45
4.3.1 材料与方法	45
4.3.2 结果与分析	47
4.3.3 讨论	51
4.4 本章小结	53
参考文献	54
第五章 总结与展望	57
5.1 本文总结	57
5.1 今后研究方向	57
文献综述	59
论文发表情况	69
致谢	70

CONTENTS

Abstract in Chinese	i
Abstract in English	iii
Chapter 1 Preface	1
1.1 Introduction of diabetes mellitus	1
1.2 Introduction of NMR-based metabonomics	2
1.3 Research method of NMR-based metabonomics	4
1.4 Main works of the thesis	6
References	8
Chapter 2 Searching for characteristic metabolites in animal model of diabetes	11
2.1 Materials and methods	11
2.1.1 Animal experiment	11
2.1.2 NMR experiment	11
2.1.3 Data processing	12
2.2 Results and discussion	12
2.2.1 ¹ H NMR spectra analysis	12
2.2.2 PCA analysis of urine NMR spectra	13
2.3 Conclusions	16
References	17
Chapter 3 Metabonomic analysis of normal/diabetic biofluids	19
3.1 Analysis of metabolic differences in normal urine samples	19
3.1.1 Material and methods	19

3.1.2 Results and discussions.....	20
3.2 Analysis of diabetes human's metabolic profiling.....	24
3.3.1 Material and methods.....	24
3.3.2 Results and analysis.....	26
3.3.3 Discussions.....	30
3.3 Conclusions.....	31
References.....	32

Chapter 4 Antidiabetic effect and toxicity of vanadium compounds.....35

4.1 Vanadium and diabetes.....	35
4.1.1 Physical and chemical properties.....	35
4.1.2 Biological property.....	35
4.1.3 Metabolism and absorption of vanadium	36
4.1.4 Antidiabetes effect of vanadium.....	37
4.1.5 The toxicity of vanadium compounds.....	40
4.2 Hypoglycemic effect of vanadium compounds.....	40
4.2.1 Material and methods.....	41
4.2.2 Results and discussions.....	42
4.3 Metabonomic analysis of VOSO₄ toxicity.....	45
4.3.1 Material and methods.....	45
4.3.2 Results and analysis	47
4.3.3 Discussions.....	51
4.4 Conclusions.....	53
References.....	54

Chapter 5 Summary and prospect.....57

5.1 Summary.....	57
5.2 Prospect.....	57

Reviews	59
Publications	69
Acknowledgements	70

厦门大学博士论文摘要库

厦门大学博硕士论文摘要库

摘 要

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,糖尿病的发病率呈现逐年上升的趋势,已经越来越受到人们的重视。糖尿病是多因素参与的整体代谢性紊乱,其调控机制十分复杂。以前的研究主要是利用分子生物学和生物化学等方法,通过检测单个或少数几个成分的变化来获得疾病的相关信息,忽略了整体器官中动态的代谢变化,很难了解生物体的整体紊乱,因此,需要寻求新的方法来获得糖尿病生物体内的整体信息。代谢组学方法正是从系统的角度整体地研究生物体对内外环境改变的调节和应答,能够为糖尿病研究提供良好的技术平台。

核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)技术作为一种非侵入和高效的检测手段,是代谢组学普遍采用的方法。本文将基于NMR的代谢组学方法应用于糖尿病的特征代谢物寻找,以及钒化合物毒性的分析,用以探讨采用该方法研究糖尿病的可行性。主要包括:

1. 利用基于NMR代谢组学方法研究糖尿病。分别获得动物模型和人类的血液、尿液的NMR谱,结合模式识别分析方法,得到相关的特征代谢物,并建立了基于NMR代谢组学的实验研究方法。
2. 利用动物实验考察多种钒化合物的降糖作用,筛选出具有应用前景的钒化合物;在此基础上,利用基于NMR代谢组学方法分析 VOSO_4 的毒性,从系统的、整体的角度分析大鼠灌服 VOSO_4 后代谢表型的改变,进而了解钒化合物的毒性作用器官、程度和作用机制,加深对钒化合物的认识。
3. 结合大量文献,对基于NMR的代谢组学应用于糖尿病的研究进展做一简要综述,并对后续研究加以展望。

研究表明,基于NMR的代谢组学可以较好地用于糖尿病与正常对照的区分及药物毒性的分析,从而获得具有特征性的代谢物,是寻找小分子特征标志物的有效方法,在未来糖尿病及其并发症的诊断、病理生理研究以及药物治疗等方面具有广阔的应用前景。

关键词: 糖尿病; 代谢组学; NMR; 特征代谢物; 毒性

厦门大学博硕士论文摘要库

ABSTRACT

With the improvement of people's standard of living and lifestyle changes, the incidence of diabetes showed increasing year by year, the trend has been more and more people's attention. However, because diabetes is a metabolic disorder as a whole which involved multiple factors, the regulation mechanism is very complicated. Current research methods neglected dynamic metabolic changes of organ in the overall, and can not provide the overall cell function information. Therefore, it is necessary to find a new way to get biomedical information of diabetes in organisms as a whole, metabonomic approach which can get overall information from systematic perspective provides a good technology platform for the study.

As a non-invasive and efficient means of detection, NMR (nuclear magnetic resonance) technology is commonly used metabonomic methods. The NMR-based metabonomic approach has been widely used in biofluids research. The aim of this paper is to find characteristic metabolites of diabetes, analyse the toxicity of vanadium compounds by NMR-based metabonomic approach, and explore the possibility of methods used in diabetes research. The main contents of this study are as follows:

First, by NMR-based metabonomic approach, obtaining NMR spectrum of blood, urine from animal model and human; finding characteristic metabolites of diabetes with pattern recognition analysis, and building experimental research methods of NMR-based metabonomics .

Second, on the basis of inspecting hypoglycemic effect of vanadium compounds , analyzing toxicity of VOSO_4 by NMR-based metabonomic approach, understanding toxic effects of vanadium compounds, and deepening the understanding of vanadium compounds.

Third, with substantive literature, making a brief overview of NMR-based metabonomic approach in diabetic research and providing prospects to follow-up study.

In short, NMR-based metabonomics approach can be used for the distinction between diabetes and normal control, and drug toxicity analysis, it is an effective way to find characteristic biomarker and will have a broad prospects of development in the diagnosis, pathological research of diabetes in the future.

Keywords: diabetes; metabonomics; NMR; characteristic metabolites; toxicity

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 绪 论

1.1 糖尿病简介

糖尿病（diabetes mellitus, DM）^[1]是一种以糖代谢失常为主的常见内分泌代谢性疾病。人类对糖尿病的认识始于公元 1500 年前，2 世纪时有称为“口渴、糖多病”，希腊语称“diabets”，意为多尿症。17 世纪英国查理士二世的保健医师发现患者的尿甜如蜜，称为流出甜尿病，由此而得名糖尿病。

糖尿病的发病原因开始探索于 18 世纪。1788 年 Cawley 在剖检糖尿病病人时，注意到胰腺有明显的病变。1889 年 Mering 及 Minkowsky 做了犬的胰腺摘除，成功地获得了与糖尿病同样的症状，确立了糖尿病与胰腺间病因论的关系。1921 年 Banting 与 Best 发现了狗的胰脏的胰岛小细胞集团（胰腺） β 细胞分泌蛋白质，称为胰岛素，并从胰腺中成功提取了胰岛素。这一发现揭示了注射胰岛素能够治疗糖尿病的内在原因。现在认为糖尿病是由于胰岛素绝对量的缺少或相对量的不足^[2]，使糖代谢、脂代谢和蛋白质代谢异常，导致血糖慢性升高，形成一种多病因的代谢疾病。

1985 年世界卫生组织（WHO）建议将糖尿病分为胰岛素依赖性型（IDDM）和非胰岛素依赖性型（NIDDM）两种。IDDM 型糖尿病是胰岛素绝对不足，与自身的免疫有关，是由于免疫性胰岛炎造成 β 细胞破坏，导致胰腺 B 细胞不能完全合成并分泌胰岛素，只有依赖于外源胰岛素的注入。NIDDM 型糖尿病一方面是由于胰岛素分泌和作用障碍，一方面与过食及肥胖、运动不足有关。据统计，约有 80% 的病人在发病前均有高度肥胖，肥胖是发生胰岛素抵抗的主要原因。从细胞生物化学来说，脂肪细胞的胰岛素受体的结合点减少，使胰岛素作用能力减弱，胰岛素的功能降低，亦即组织细胞对胰岛素不够敏感，对胰岛素有了抵抗。经长期流行病学调查，NIDDM 糖尿病的发病随人类文化的进展和社会经济的发展而增加。随着对疾病认识的逐步深入，糖尿病的诊断标准和分型也在不断改进。糖尿病诊断和分型专家委员会在 1997 年更新了分型标准，现在，糖尿病的主要类型为 1 型糖尿病，2 型糖尿病，其他特殊类型糖尿病（包括各种遗传的、内分泌的、药物引起和感染性疾病导致的）和妊娠糖尿病。

糖尿病的主要病理生理变化为胰岛素的绝对不足或胰岛素效应降低引起的

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库